



TITLE:

Killer immunoglobulin-like receptor
genotype did not correlate with response to
anti-PD-1 antibody treatment in a Japanese
cohort(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Ishida, Yoshihiro

CITATION:

Ishida, Yoshihiro. Killer immunoglobulin-like receptor genotype did not correlate with response to anti-PD-1 antibody treatment in a Japanese cohort. 京都大学, 2020, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2020-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k22371>

RIGHT:

CC BY 4.0ライセンス下に出版された。Ishida Y, Nakashima C, Kojima H, et al. Killer immunoglobulin-like receptor genotype did not correlate with response to anti-PD-1 antibody treatment in a Japanese cohort. Sci Rep. 2018;8(1):15962. doi:10.1038/s41598-018-34044-z

京都大学	博士（ 医 学）	氏 名	石田 雄大
論文題目	Killer immunoglobulin-like receptor genotype did not correlate with response to anti-PD-1 antibody treatment in a Japanese cohort （日本人コホートにおいて KIR 遺伝子は抗 PD-1 治療の反応と相関しない）		
（論文内容の要旨）			
<p>抗 PD-1 抗体を代表とするがん免疫療法は悪性腫瘍の治療に有効であるが、多くの課題が存在する。第一に、奏効率が 10-40%と低く、どの患者に奏効するか不明である。第二に、死亡を含む多彩な免疫関連有害事象(immune-related adverse events: irAE)が生じることがあるにも関わらず、それを予知することは困難である。がん免疫療法の奏効や irAE の感受性を予測できれば診療に役立つと思われる。</p> <p>既報では腫瘍の PD-L1 発現量、変異バーデンが抗 PD-1 抗体の奏効と相関することが示されたが、診療の指針となるほどの診断特性を有していない。腫瘍だけでなく、患者側の因子が重要である可能性が考えられる。HLA の遺伝子型が抗 PD-1 治療の奏効と関連する可能性を考え、ニボルマブ治療を受けた悪性黒色腫患者 69 名のタイピングを行なった（参考論文 1）。HLA-A*26 がニボルマブ治療の奏効と相関することを見出だした(オッズ比 4. 93, P = 0. 028)。</p> <p>本研究から HLA 抗原とニボルマブの奏功に一定の関連があることが示唆されたが、依然診療に活用するには不十分である。HLA 抗原は KIR のリガンドとして機能し、NK 細胞の機能を調節する。KIR の遺伝子型は様々な自己免疫疾患、ウイルス感染症との関連が指摘されている。したがって、KIR と HLA のジノタイピングを行うことでさらに理解が深まる可能性が想定された。</p> <p>ニボルマブ治療を受けたメラノーマ患者 112 名の HLA, KIR のジノタイプを実施した。5 名は十分な評価期間を得られず、解析から除外した。奏効率は 27. 7% (31/107)であり既報と同様であった。どの KIR 遺伝子も奏効と有意な相関はなかった。次に、KIR-HLA の組み合わせが奏効と関連する可能性を検討したが、検討したいずれの組み合わせの有無も奏効と相関しなかった。最後に、KIR3DL1 と HLA-Bw4 の相互作用の強弱をジノタイプから予測し、奏効との関連を検討したが、相関は見られなかった。</p> <p>本コホートでは CTCAE 基準グレード 2 以上の有害事象が 35 例見られた。グレード 2 以上の有害事象の発現と関連する KIR 遺伝子を検討したところ、KIR2DL2 を有する患者で有害事象が起きやすい傾向が見られた(オッズ比 3. 4, P = 0. 0461)。しかし、多重検定に対する補正を加えると有意ではなくなった (P=0. 34)。</p> <p>以上より、KIR 遺伝子とニボルマブ治療の相関は本研究で証明されなかった。宿主、腫瘍それぞれの多数の変数が作用してがん免疫療法の転機が決まるものと思われる。近年、末梢血の単細胞 RNA 解析、質量分析をもちいて免疫療法の効果を予測する試みが報告されているのが、高次元データを使ったアプローチの必要性を示唆している。本研究は還元的な予測モデルの構築が困難であることを示す結果となった。</p>			

<p>（論文審査の結果の要旨）</p> <p>がん免疫療法は、免疫抑制シグナルを解除することで抗腫瘍効果を発揮する。HLA 抗原は自己・非自己の認識において中心的な役割を果たす一方、KIR のリガンドとして機能し、NK 細胞の機能を調節する側面もある。<i>HLA</i>, <i>KIR</i> 遺伝子は莫大な多様性を有するため、その遺伝子型ががん免疫療法の治療反応性や有害事象と関連する可能性が想定された。</p> <p>本研究では、ニボルマブ治療を受けたメラノーマ患者のうち奏功群 31 名と非奏功群 76 名の DNA を用いて <i>HLA-A, B, C, DR, DQ, DP</i> 座と 17 の <i>KIR</i> 遺伝子を解析し治療効果との関連を検討した。その結果、奏効と有意な関連を示す <i>KIR</i> 遺伝子は見いだされなかった。<i>HLA-KIR</i> の組み合わせと奏功との関連も検討したが、有意な関連はなかった。また、グレード 2 以上の有害事象を生じた 29 例と生じなかった 83 例の間で有害事象と <i>KIR</i> 遺伝子との関連を検討したが、有意な関連は見られなかった。</p> <p>以上より、本研究においては <i>KIR</i> 遺伝子の多型、<i>HLA-KIR</i> の組合せのいずれにおいてもニボルマブ治療への反応性や有害事象との関連は証明されなかった。ただし、<i>HLA</i>、<i>KIR</i> 遺伝子は膨大な数のアレルを有しその頻度も大きく異なるため、今後多数の検体を用いた解析によって <i>KIR</i> 遺伝子の役割を明らかにすることが重要である。</p> <p>以上の研究は <i>HLA, KIR</i> とがん免疫療法の関連の知見の蓄積に貢献し、今後の研究の方向付けに寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、令和 2 年 3 月 2 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
要旨公開可能日： 令和 年 月 日 以降			